

薬物の副鼻腔粘膜移行よりみた慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法

秋田大学 耳鼻咽喉科
今野 昭 義

目 的

鼻副鼻腔疾患に対して今日さまざまな薬物がエアロゾルとして用いられている。いずれも投与方法が簡便であると同時に、薬物を鼻粘膜に

直接噴霧することによって容易に鼻粘膜表面または組織内の薬物濃度を高めることができる利点があるためである。表1に鼻副鼻腔モデルを用いてジェット型ネブライザーで鼻腔内に5

表1 モデル鼻副鼻腔表面へのDKB吸着濃度
($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

5% DKB 2cc (100mg) 使用
上顎洞 (洞容積 20cc)

自然孔直径	0.6 mm	1.6 mm	2.6 mm	3.2 mm
加圧(-)	0	0	0	2.6 ± 2.6
加圧(+)	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.5 ± 0.7	4.9 ± 5.4

鼻 腔

下甲介前部	下甲介後部	中甲介前部	中甲介後部	上咽頭
786.9 ± 733.4	52 ± 35.6	92 ± 130.7	83 ± 92.7	44 ± 29.9

5回測定時の平均・標準偏差

%DKB水溶液 2 ml (100mg) を nebulize した時、鼻腔および上顎洞表面に塗布しておいた濾紙に吸収されるDKBの濃度を bioassay にて測定した成績を示す。鼻腔表面にはすべての部位で高濃度のDKB分布を認めるが、上顎洞表面のDKB濃度は自然孔開存の程度と鼻腔内加圧の有無によって大きい影響をうける。慢性副鼻腔炎の軽症化に鑑み、現在我々は保存的療法で軽快しない慢性副鼻腔炎症例に対しては、簡単な保存的手術によって中鼻道、上顎洞膜様部、篩骨洞を開放しておき、その後エアロゾル療法を含めた保存的療法を行う複合療法を試みているが、本パネルにおいては慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の現状における問題点とその

対策として、予め保存的手術によって中鼻道を開放しておくことによって、nebulization による薬物の副鼻腔粘膜移行はどのように変化するかを検討した。

対象および方法

対象は保存的治療法に抵抗し、上顎洞自然孔閉塞が持続する慢性副鼻腔炎6症例(10例)である。方法は図1に示すスケジュールでまず上顎洞内圧、鼻腔内圧測定を行い、上顎洞自然孔が高度に閉塞していることを確認した。次に20分前後の時間で簡単に行える範囲で上向き、先長のグリーンワルド截除鉗子を用いて中鼻道、篩骨洞、上顎洞を鼻内より可及的広く開放した。

方 法

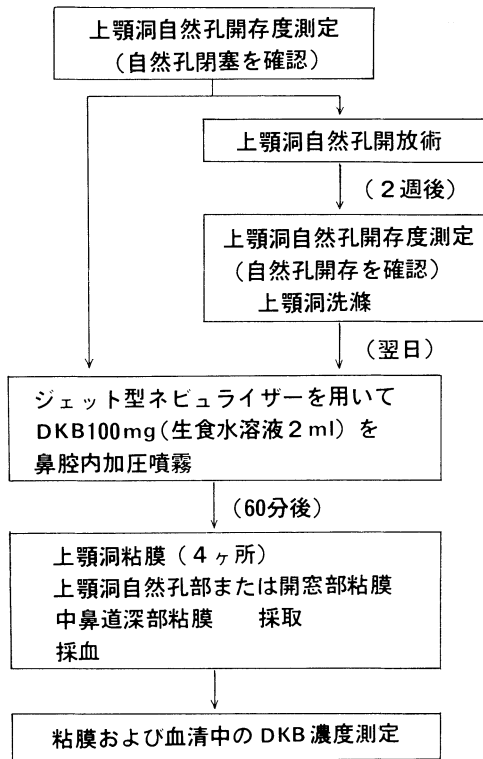


図1 検査方法

2週後にふたたび上顎洞内圧測定を行い自然孔部が開放されていることを確認した。翌日、副鼻腔根治手術を行うが、直前にジェット型ネブライザーを用いて5%DKB 2 ml (100 mg)を鼻腔内加圧噴霧した。鼻腔内には予め4%キシロカイン、0.02%エピネフリンをスプレーしておいた。鼻腔内間歇的加圧は軟口蓋で上咽頭を閉鎖して nebulization による圧を鼻腔内にたくわえ、間歇的に上咽頭を開放することによって行ったが、この方法によって Valsalva 施行時と同じ程度の圧上昇をおこした。nebulization 直後に十分うがいをし、顔・頸・手を洗い、衣服をきがえて顔面周囲についてDKBを可及的除去した。手術はDKBによる術野の汚染をさけるために全身麻酔下に行ったが、麻酔がかり次第、顔面、口腔、上咽頭を3,000 mlの生食水と吸引装置を用いて十分に洗滌し、顔面、

口腔およびその周囲のDKBを除去した。最後に鼻入口部および上咽頭部を綿塊で密封し、手術用 drape をかけて手術を開始した。nebulization 終了後60分経過した時点に合わせて上顎洞粘膜を採取できるように手術の進行を調節し、上顎洞粘膜は正中壁を除いて en bloc に剝離、切除した。正中壁は開窓部周囲組織と中鼻道深部の組織に分けて経上顎洞的に採取した。上顎洞粘膜は採取直後に滅菌蒸留水で軽く洗滌し、表面を軽くふいて血液を除き、上壁、前壁、側壁、下壁の4カ所に分けて -80°C に保存した。また nebulization 終了時より30分間隔で採血し、血清を凍結保存した。コントロールとして自然孔閉塞が明らかな一症例一側を対象として上顎洞開窓手術を行うことなく nebulization 後に上顎洞粘膜を採取した。組織内および血清中DKB濃度は図2に示す条件にて Agar Well 法を用いて測定した。

試 験 菌 Bacillus Subtilis ATCC 6633

検 定 培 地 Mycin Assay Agar

希釈緩衝液 : 0.1Mリン酸塩緩衝液(pH8.0)

検 定 方 法 Agar Well法

培 養 温 度 : 32°C

培 養 時 間 16~18時間

図2 DKB濃度測定法

成 績

表2に上顎洞自然孔閉塞が明らかな一症例における上顎洞粘膜中のDKB濃度を示す。上顎洞粘膜は4カ所共、いずれの部位においてもDKBは検出されなかった。一方、上顎洞自然孔部をくりぬくように採取した粘膜中には $5\mu\text{g/g}$ さらに中鼻道深部粘膜では $54\mu\text{g/g}$ のDKBが検出された。自然孔が閉塞している慢性副鼻腔炎症例では加圧 nebulization を行った場合、中鼻道深部、自然孔周辺まではかなりの量のDKBが到達するが、上顎洞粘膜には測定しえる程

表2 自然孔閉塞症例における上顎洞内DKB濃度

症 例	粘膜DKB濃度(μg/g)			血 清 DKB濃度 (μg/ml)
	上顎洞	上顎洞自然孔	中鼻道深部	
① K. K. 左	0 × 4	5.26	54.80	0.08

表3 上顎洞開窓術後症例における上顎洞粘膜内DKB濃度

症 例	粘膜DKB濃度(μg/g)			血清DKB濃度 (μg/ml)
	上顎洞	上顎洞開窓部	中鼻道深部	
① S. Y. 右	0.65±0.26	1.54	9.09	0.12
② S. Y. 左	0.44±0.20	1.96	44.59	0.09
③ S. H. 右	0.59±0.07	—	14.05	0.28
④ S. A. 右	1.0 ±0.83	0.96	4.14	0.03
⑤ S. A. 左	2.85±1.33	4.75	9.22	0.08
⑥ S. S. 左	0.55±0.19	1.43	12.82	0.10
⑦ S. M. 右	0.10±0.33	0.20	16.09	0.14
⑧ S. M. 左	0.27±0.03	0.79	—	0.12
⑨ K. K. 右	0.16±0.03	—	3.63	0.08
Mean±S.D.	0.73±0.79	1.66±1.37	14.20±12.21	0.12±0.07

表4 DKB (100mg)ネブライザー後の血清DKB濃度

—— 正常者 ——

	30分後	60分後	90分後	120分後
① M. K.	0.06	0.06	0.06	0.07
② M. N.	0.06	0.06	0.06	0.06
③ M. Y.	0.46	0.24	0.25	0.30
④ N. J.	0.06	0.07	0.06	0.06
⑤ K. K.	0.07	0.07	0.06	0.06
⑥ K. A.	0.38	0.48	0.52	0.45
Mean±S.D.	0.18±0.17	0.16±0.16	0.17±0.17	0.17±0.15

度のDKBは到達しないことを示す。表3に鼻内手術後に加圧 nebulization を行った9症例における nebulization60分後の上顎洞粘膜内DKB濃度を示す。上顎洞の部位による差は明らかでないために4カ所の平均値で示したが、0.73 $\mu\text{g/g}$ のDKB濃度が検出され、開窓部周囲粘膜 1.66 $\mu\text{g/g}$ 、中鼻道深部粘膜 14.2 $\mu\text{g/g}$ と鼻腔に近づくにつれてDKB濃度は高値を示した。

nebulization60分後の血清DKB濃度は0.12 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織内濃度と比較するとかなり低値であった。しかし血清DKB濃度は nebulization 終了2時間まで明らかな減衰傾向を示さなかった(表4)。

考 察

今回測定した上顎洞粘膜内DKB濃度は一部粘膜表面に付着するDKBも一緒に測定している可能性があり、また一方では血清DKB濃度の経時的推移よりみて粘膜に吸収されたDKBの一部は上顎洞粘膜採取時までに既に血液中に移行している可能性もある。しかし投与後60分経過した時点での組織濃度であることから、上顎洞粘膜内DKB濃度は各種 *staphylococcus* 標準株および *pseudomonas aeruginosa* の一部の標準株に対してはMICを十分に越すものと考えられる。

慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法に際して、副鼻腔に薬物は直接侵入しなくても副腎皮質ホルモン、抗生物質の併用により、中鼻道粘膜病変の改善が2次的に自然孔病変、副鼻腔粘膜病変の改善を促す可能性はある。しかしそれも病変の程度によるものであろう。保存的療法後にも自然孔閉塞が持続する症例では保存的手術を組み合わせる上でエアロゾル療法を試みる価値がある。